

MÁRK LÁSZLÓ DR.¹, REIBER ISTVÁN DR.², PARAGH GYÖRGY DR.³, KARÁDI ISTVÁN DR.⁴,
PADOS GYULA DR.⁵, KISS ZOLTÁN DR.⁶

¹Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Gyula; ²Szt. György Kórház, Székesfehérvár; ³DEOEC, I. sz. Belklinika, Debrecen;
⁴Semmelweis Egyetem, III. sz. Belklinika, Budapest; ⁵Szt. Imre Kórház, Budapest; ⁶MSD Pharma Hungary Kft., Budapest

LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS – MULTI GAP 2012 A BETEGEK TERÁPIÁS EGYÜTTMŰKÖDÉSE, STATIN-PERZISZTENCIA

A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS HASZNÁT SZÁMTALAN KLINIKAI VIZSGÁLAT IGAZOLTA, A MAGYARORSZÁGI HELYZETÉT 2004 ÓTA ÉVENTE VIZSGÁLJUK. A KEZDETI JELENTŐS CSÖKKENÉSEK UTÁN AZ UTÓBBI ÉVEKBEN A CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSEINEK ARÁNYA MÁR SZERÉNYEBBEN JAVULT. A MULTI GOAL ATTAINMENT PROGRAM (GAP) 2012-BEN CSALÁDORVOSOK BETEGEI KÖRÉBEN AZ LDL-KOLESZTERINSZINT 2,75 MMOL/L, SZAKORVOSOKNÁL 2,64 MMOL/L VOLT, A 2,5 MMOL/L CÉLÉRTÉK ELÉRÉSI ARÁNY 44 ÉS 50%. UGYANAKKOR AZ 1,8 MMOL/L LDL-KOLESZTERINSZINTET CSAK A BETEGEK 22%-A ÉRTE EL, AMI EGYÉRTÉLMŰEN AZT MUTATJA, HOGY A KEZELÉS JAVÍTÁSÁRA IRÁNYULÓ TOVÁBBI ERŐFESZÍTÉSEKNEK HELYE VAN.

A MULTI GAP 2011 ÉS 2012-BEN KÍSÉRLET TÖRTÉNT A BETEGEK GYÓGYSZERSZEDÉSI EGYÜTTMŰKÖDÉSÉNEK MEGBECSLÉSÉRE, AMIT A KEZELŐORVOS A BETEG ISMERETÉBEN A GYÓGYSZERFELÍRATÁSI SZOKÁSAINAK FIGYELEMBEVÉTELÉVEL VÉGZETT. AZ EREDMÉNYEK EGYÉRTÉLMŰEN IGAZOLJÁK A GYÓGYSZERSZEDÉSI EGYÜTTMŰKÖDÉS ÉS A CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉNEK EGYENES ARÁNYÚ ÖSSZEFÜGGÉSÉT. A 2007 ÉS 2009 KÖZÖTT AZ ORSZÁGOS EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI PÉNZTÁR ADATAIBÓL TÖBB MINT 450 EZER BETEG RECEPTKIVÁLTÁSÁVAL MÉRT STATIN-PERZISZTENCIA SZERINT A BETEGEK 54%-A SZAKÍTOTTA FÉLBE A TERÁPIÁT AZ ELSŐ HÓNAPBAN, A MÁSODIK HÓNAP UTÁN 38%-A MARADT A STATINKEZELÉSEN, AMI 6 HÓNAPNÁL 27, EGY ÉVNél 20%-RA CSÖKKENT. AZ AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁN ÁTESETTEK KÖRÉBEN EGY HÓNAPNÁL 76%, 6 HÓNAPNÁL 61%, 12 HÓNAPNÁL PEDIG 50%-OS VOLT A STATINOK KIVÁLTÁSA. A SZERZŐK ARRÁ HÍVJÁK FEL A FIGYELMET, HOGY A BETEGET MINDEN ORVOS-BETEG TALÁLKOZÁSKOR MEG KELL NYERNI ARRÁ, HOGY AZ ELŐÍRÁS SZERINT SZEDJE A LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREIT.

Kulcsszavak: lipidcsökkentő kezelés, LDL-koleszterin, célértékek, statin-perzisztencia, compliance

LIPID LOWERING THERAPY – MULTI GAP 2012. THERAPEUTIC COMPLIANCE OF THE PATIENTS, STATIN PERSISTENCE. THE VALUE OF THE LIPID LOWERING THERAPY HAS BEEN PROVED BY A GREAT AMOUNT OF CLINICAL STUDIES AND ITS STATUS IN HUNGARY IS EXAMINED EVERY YEAR SINCE 2004. THE SIGNIFICANT IMPROVEMENT IN THE TARGET LEVEL ATTAINMENT OBSERVED AT THE BEGINNING HAS BEEN CHANGED TO A MODEST DECREASE IN THE RECENT YEARS. IN THE MULTI GOAL ATTAINMENT PROGRAM (GAP) 2012 THE MEAN LDL-C VALUE OF THE PATIENTS OF GPs WAS 2.75 MMOL/L, THAT OF SPECIALISTS' PATIENTS 2.64 MMOL/L. THE 2.5 MMOL/L LDL-C ACHIEVEMENT RATE WAS 44 AND 50%, RESPECTIVELY. AT THE SAME TIME THE 1.8 MMOL/L LDL-C TARGET LEVEL WAS ACHIEVED ONLY BY 22% OF PATIENTS WHICH SHOWS THAT FURTHER EFFORTS TO IMPROVE THE LIPID LOWERING THERAPY HAS TO BE MADE.

IN THE MULTI GAP 2011 AND 2012 THERE WAS AN ATTEMPT FOR THE EVALUATION OF PATIENTS' COMPLIANCE PERFORMED BY THEIR PHYSICIANS BY QUESTIONING THE PATIENTS AND REVIEWING THE FREQUENCY OF DRUG PRESCRIPTIONS. THE RESULTS CLEARLY SHOWED A LINEAR CORRELATION BETWEEN THE THERAPEUTIC COOPERATION AND THE ACHIEVEMENT OF LDL-CHOLESTEROL TARGET VALUE. IN 2007–2009 BASED ON THE DATA OF NATIONAL HEALTH INSURANCE FUND ADMINISTRATION OF HUNGARY OUT OF MORE THAN 450.000 PATIENTS STARTED LIPID-LOWERING THERAPY 54% INTERRUPTED THE STATIN THERAPY IN THE FIRST MONTH, THE RATE OF THOSE WHO WERE PERSISTING WAS 38% AFTER 2 MONTHS, 27% AFTER 6 MONTHS, AND 20% AFTER 12 MONTHS. THE STATIN PERSISTENCE RATE IN PATIENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME WAS 76% AFTER 1 MONTH, 61% AFTER 6 MONTH AND 50% AFTER 12 MONTH. THE AUTHORS CALL THE ATTENTION THAT AT EVERY DOCTOR-PATIENT ENCOUNTER THE PATIENT HAS TO BE WON OVER TO TAKE HIS MEDICINES ACCORDING TO THE PRESCRIPTIONS.

Keywords: lipid lowering therapy, LDL-cholesterol, target values, statin persistence, compliance

A szív-, és érrendszeri betegségek okozta halálozás a világon a halál oka statisztikák első helyén szerepel. Ez a betegcsoport egy év alatt 17,3 millió ember halálát okozza. Ez a szám 2030-ra várhatóan 23,6 millió fölé fog növekedni (az esetek 80%-a a közepes és alacsony jövedelmű országokban fog bekövetkezni, ahol a humán és az anyagi erőforrások eleve korlátozottak) (1). A keringési rendszer betegségeinek halálozása a magyar népesség körében 2009-ben kétszerese volt az EU fejlettebb 15 országáénak. Ugyanakkor örömdetes, hogy Magyarországon 1993 és 2010 között a születéskor várható élettartam 5,33 évvel nőtt, amelyből 2,39 év a szív- és érrendszeri halandóság csökkenésének köszönhető (2).

Klinikai tanulmányok sora igazolja, hogy a magas LDL-koleszterin (LDL-C)-szint az ateroszklerotikus érbetegségek kialakulásának egyik legfontosabb rizikófaktor, illetve, hogy annak csökkentésével a kardiovaszkuláris események gyakorisága és az összhálozás csökkenthető. Ebből adódóan napjaink lipidszintcsökkentő kezelésében az elsődleges terápiás cél az LDL-C megfelelő csökkentése.

A Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás egyik törekvése, hogy olyan kezelési módszereket alkalmazzunk, amelyek klinikai evidenciákon alapulnak, és hogy ezekből kihozzuk a maximálisan elérhető jótékony hatást. Még nyitott kérdés, hogy melyek az elsődleges terápiás célként szereplő LDL-C-szint csökkentésében rejlő maximális kedvező hatások, hiszen az erős és nagy adagú statinok alkalmazása így az ASTEROID- (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) vizsgálatban (3) elért 1,55 mmol/l, a SATURN-tanulmány (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) rosuvastatin ágának 1,62 mmol/l átlagos szintje (4), vagy a JUPITER- (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (5, 6) aktív ágának 1,42 mmol/l értéke, azt sugallják, hogy a jelenlegi ajánlások célértékei később módosulhatnak. Ugyanakkor közismert, hogy a jelenlegi lipid-célértékek elérésében is probléma van világszerte (7–13).

Elemzésünkben arra keresünk választ, hogy a MULTI Goal Attainment Problem (GAP) vizsgálat sorozat eredményei szerint hol tartunk jelenleg hazánkban a célértékek elérésében. Melyek a hiányosságok okai, miért félnek a betegek és néha orvosok a statinok széles körű, nagy dózisu alkalmazásától? Van-e arra bizonyítékunk, hogy egy jobb beteg-egyettműködés segítené a célértékek nagyobb arányú elérését? Milyen a betegek egyettműködési készsége a hosszú távú statinszedésben?

A STATINOK ALKALMAZÁSÁNAK FÉLELMEI A BETEGEK ÉS AZ ORVOSOK KÖRÉBEN

A lipidcsökkentő terápia elsődleges célja az LDL-C csökkentése. Ennek elsőnek választandó gyógyszerei a statinok, amelyek a kardiovaszkuláris kezelések egyik legsikeresebb gyógyszer-csoportja lettek az elmúlt másfél évtizedben. Megfigyeléses vizsgálati adatok bizonyítják, hogy a lipidcsökkentő terápia alkalmazásának igen nagy szerepe van abban, hogy megváltozott az akut koronária szindróma (ACS) megjelenésének klinikai formája. Míg korábban a transzmurális STE-elevációs infarktus (STEMI) volt a domináns ACS-forma, újabban a nem STE-elevációs (NSTEMI) típus egyre gyakoribb. Vervueren és munkatársai 1944, a francia MONICA-vizsgálatban résztvevő beteg megfigyelése alapján azt állapították meg, hogy a lipidcsökkentő terápiát (zömében statint) szedőkön az instabil angina/NSTEMI, a lipidcsökkentőt nem szedőkön pedig a STEMI volt a gyakoribb ($p < 0,0001$). A korábban lipidcsökkentőt szedőkön az ACS bekövetkeztekor szignifikánsan ritkábban fordult elő a szív-megállás és a kardiogén sokk is (14).

A Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás klinikai vizsgálatok tömege által legjobban alátámasztott összefüggése az LDL-C csökkenés és a kardiovaszkuláris események gyakorisága közötti kapcsolat. A közel 170 ezer beteg adatait felölelő új Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) metaanalízis igazolja az intenzív statinkezelés elsődlegességét is a konzervatívval szemben, valamint megerősíti, hogy az LDL-koleszterinszint 1 mmol/l-

es csökkenése a kiindulási értéktől függetlenül a nagy éresemények gyakoriságának 20-26%-os csökkenését eredményezi (15).

A megdönthetetlen evidencia-halmaz ellenére kollégáink és (jobban megbo-csáthatóan) a betegek körében is nagy a koleszterin-szeptikusok aránya. A legjelentősebbnek vélt érvek a máj-károsítástól és a ráktól való félelem.

Tény, hogy a statinok a májban fejtik ki hatásukat, és hogy alkalmazásuk esetén előfordulhat a májfunkciós értékek emelkedése. Az azonban igen nehezen érthető, hogy egy ACS-en átesett beteg miért hagy fel a statinkezeléssel amiatt, hogy félti a máját, amikor nem is volt enzimemelkedése, és miért nem a súlyosan károsodott érrendszerét félti a koleszterintől. A GREACE- (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) vizsgálat eredményeinek utólagos kockázat-haszon elemzése egyértelműsítette azt is, hogy ACS-en átesett betegek esetén a lipidcsökkentő terápiát magasabb májfunkciós értékek esetén is érdemes folytatni. Ennek a vizsgálatnak előnye volt, hogy a napi szokásos gyakorlat eredményeit hasonlította össze atorvastatint szedők és nem szedők körében. A vizsgálatban a statint szedő ágon 227 magas májfunkciós értékkel bíró betegből 22-nél (10%) fordult elő kardiovaszkuláris esemény (3,2 esemény/100 betegév) és 210 magas májfunkciós érték volt a statint nem szedők között, köztük 63 esemény (30%) fordult elő (10,0 esemény/100 betegév), a relatív kockázat-csökkenés (RRR) 68% volt ($p < 0,0001$). A kardiovaszkuláris betegség bekövetkezésében nyert haszon a magas májfunkciós betegek esetében nagyobb volt, mint normál májenzimértékek esetén ($p < 0,0074$) (16).

Teljességgel megalapozatlanok azok a hiedelmek, hogy a lipidcsökkentő kezelés rákot okozna. Ezt az összefüggést kizárja a már említett, 170 ezer klinikai vizsgálatban résztvevő beteg adatait összegző CTTC-vizsgálat (15). Sőt, Nielsen és munkatársai a 40 éves vagy idősebb teljes dán lakosságon tett megfigyelései (1995 és 2007 között a rákos betegek között 18 721 szedett statint, 277 204 nem) azt támasztják alá, hogy a 13 vizsgált rákféleségekben a statin szedése csökkentette a rák mortalitását, és ez a csökkenés akár 15%-ot is elérhet (17).

Az utóbbi időben sok szó esik a statinok új keletű diabéteszt okozó hatásáról. Ez először a JUPITER study alapján merült fel, és a klinikai vizsgálatok utólagos elemzése alátámasztja (18). Ugyanakkor minden szakértő egyetért abban, hogy a várható haszon sokszorosan nagyobb, mint az új keletű diabétesz okozta veszélyeztetettség (19, 20).

Természetesen, mint a legtöbb gyógyszeres kezelés esetében, a statinok adása esetén is előfordulnak mellékhatások. Ezek közül az izomfájdalmak a beteg életminőségét ronthatják. Nem szabad elbagatellizálnunk a beteg által panaszolt nemkívánatos hatásokat, mert az nem megfelelő beteg együttműködéshez vezethet. Ugyanakkor tisztában kell lennünk azzal, hogy nem minden statint szedőn előfordul izomfájdalom oka a gyógyszer szedése, ahogy a tünet mindennapos előfordulása is alátámaszthatja. Ha ok-okozati összefüggés felmerül, a statin adagjának csökkentése, a statin fajtájának váltása, ezetimib adása mérlegelhető (21).

A MULTI GAP 2012 LIPIDEREDMÉNYEI

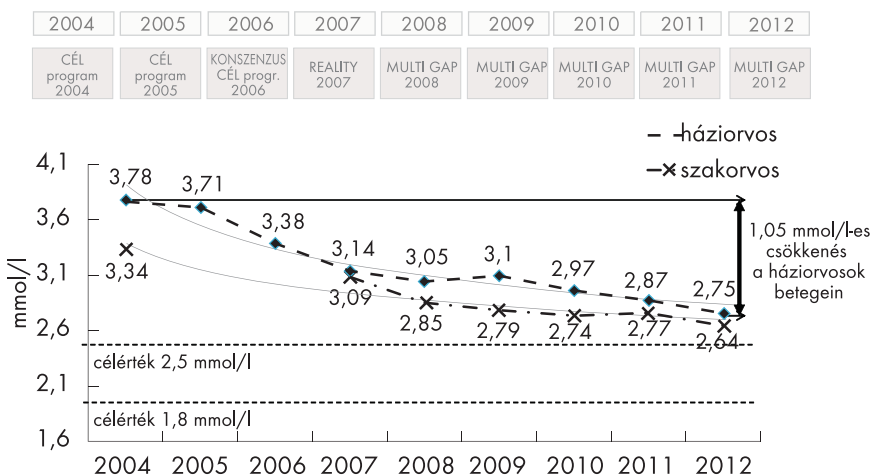
A MULTI GAP a lipidcsökkentő kezelés hatékonyságát háziorvosok és szakorvosok nagy kockázatú betegeit monitorozó magyar vizsgálatsorozat. A vizsgálat szerkezetéről (standard, strukturált kérdőívek alkalmazása háziorvosok és szakorvosok körében kardiovaszkuláris eseményen átesett, lipidcsökkentésben részesülő betegekről) és az eredményekről az utóbbi években rendszeresen történtek közlések (7–10).

A MULTI GAP 2012-vizsgálatban összesen 1310 beteg adatait elemeztük, közülük 388-at háziorvosok, 922-t szakorvosok kezeltek, 60%-uk férfi volt. A betegek 86%-a az igen nagy kockázatú kategóriába tartozott a lezajlott kardiovaszkuláris esemény és egyéb rizikóstatusuk alapján. A férfiak átlagos életkora 66,8 év, testtömegindexe 29,5 kg/m², a nőknél ugyanezen paraméterek 68,5 év és 29,4 kg/m² voltak. Az átlagos lipidparamétereket az 1. táblázat mutatja be, az LDL-koleszterinszint változását 2004 és 2012 között az 1. ábra szemlélteti. A nagy kockázatú betegek 2,5 mmol/l

1. TÁBLÁZAT: A MULTI GAP 2012 VIZSGÁLATBAN ELÉRT LIPIDEREDMÉNYEK (MMOL/L)

	ÖSSZKOLESZT	LDL-C	HDL-C	TRIGLIC	NON-HDL-C
HÁZIORVOS	4,83	2,75	1,31	1,80	3,52
SAKORVOS	4,64	2,64	1,28	1,98	3,36
ÖSSZES	4,78	2,74	1,30	1,92	3,48

1. ÁBRA: AZ ÁTLAGOS LDL-KOLESZTERINSZINTEK VÁLTOZÁSA HÁZIORVOSOK ÉS SZAKORVOSOK KÖRÉBEN 2004 ÉS 2012 KÖZÖTT



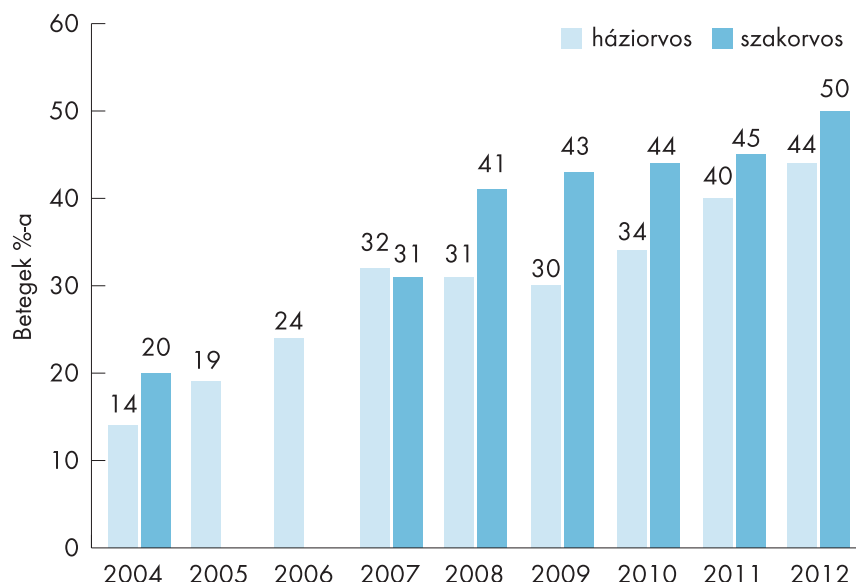
LDL-C-célértéke elérésének alakulását a 2. ábra mutatja be. Az 1. és a 2. ábrán látható javulás ellenére nem lehetünk elégedettek, mert a betegek többsége igen nagy kockázatú volt, és az abban a kategóriában ajánlott 1,8 mmol/l célérték elérési aránya csupán 22%-nak bizonyult, ami igen kevés, és arra figyelmeztet bennünket, hogy további erőfeszítéseket kell tennünk a jobb lipidkezelés elérésére.

A BETEGEK EGYÜTTMŰKÖDÉSÉNEK HIÁNYOSSÁGAI

Egy korábbi közleményben a célértékek el nem érésének három fő okát neveztük meg (22):

1. A túl magas lipidszintek, amelyeket a jelenleg hozzáférhető (kombinált) terápiával nem lehet ténylegesen az alacsony (1,8 mmol/l) LDL-C-szintre csökkenteni.

2. ÁBRA: A 2,5 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉNEK ARÁNYA (%) HÁZIORVOSOK ÉS SZAKORVOSOK KÖRÉBEN 2004 ÉS 2012 KÖZÖTT



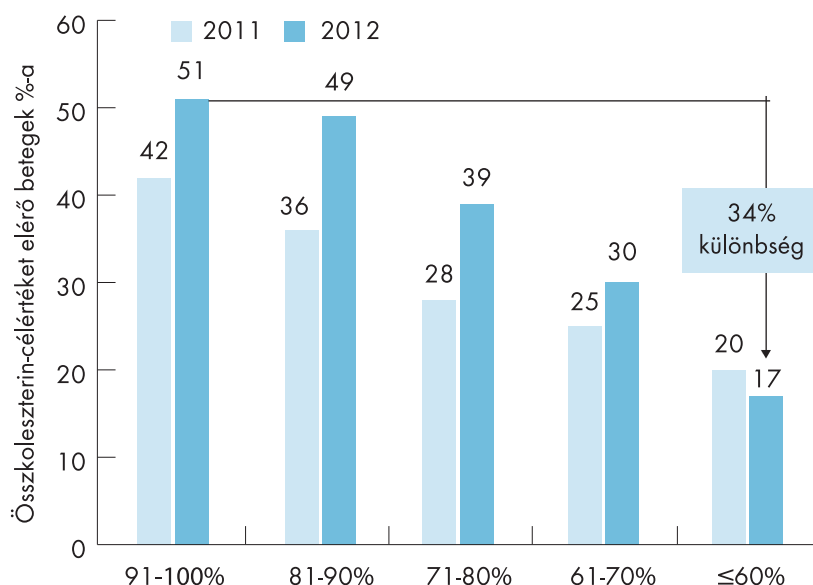
- Az orvos hibája, nem hisz a lipidcsökkentés hasznában vagy nem tördökli kellően vele.
- A betegek nem megfelelő együttműködése.

Ez utóbbi mérését két módon próbáltuk megvalósítani.

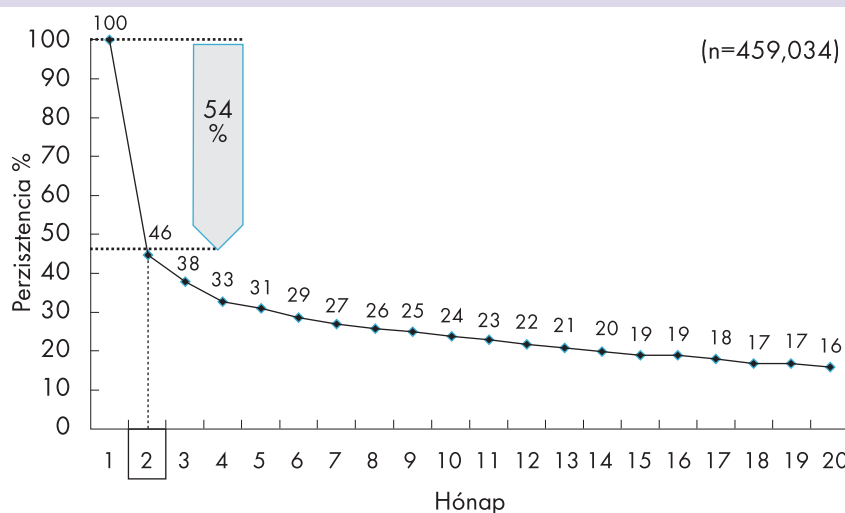
A BETEG-COMPLIANCE ÉS A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉNEK ÖSSZEFÜGGÉSE A MULTI GAP VIZSGÁLTASOROZATBAN

A MULTI GAP-ben az utóbbi években kísérlet történt a betegek együttműködésének megbecslésére. Ezt a kezelőorvosuk végezte a beteg ismeretében a gyógyszerfelírási szokásainak figyelembevételével. Ilyen jellegű adat 2011-ben a vizsgálatban abban az évben összesen résztvevő 1626 betegből 1133 esetben (70%), 2012-ben 1310-ből 1106 esetben (84%) volt. A kezelőorvos arról adott véleményt, hogy betege 100 tablettából átlagosan mennyit vesz be. Öt csoportot képeztünk: 60% vagy alatta, 61-70%, 71-80%, 81-90%, és 91-100%. Az egyes csoportok átlagos lipidértékeit a 2. táblázat mutatja be. Megfigyelhető, hogy lineáris összefüggés van a compliance és az elért összkoleszterin, LDL-C- és non-HDL-koleszterinszintek között. Ugyancsak lineáris összefüggést találtunk a compliance és a célértékek elérési aránya között. Ezt a 4,5 mmol/l összkoleszterin esetében a 3. ábra mutatja be, rossz és a jó együttműködésű betegek csoportjai között 20-34% különbség volt. Az igen nagy kockázatú kategória esetében 2011-ben az egyes csoportokban 2%, 3%, 10%, 13%, 17%, 2012-ben pedig 8%, 4%, 8%, 15% és 18% volt az 1,8 mmol/l elérési arány, a rossz és a jó compliance-ű csoport között 10-15%-os különbséggel. Az

3. ÁBRA: A BETEG-COMPLIANCE ÉS A 4,5 MMOL/L ÖSSZKOLESZTERIN-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉNEK KAPCSOLATA (%) 2011 ÉS 2012-BEN



4. ÁBRA: A STATIN-PERZISZTENCIA MAGYAR BETEGEKBEN 2007–2009-BEN



A STATIN-PERZISZTENCIA VIZSGÁLATA

A beteg együttműködésének, terápiához való hűségének egy jól mérhető indikátora

2. TÁBLÁZAT: A BETEGEK TABLETTA SZEDÉSI COMPLIANCE-E ÉS AZ ELÉRT LIPIDSZINT (MMOL/L) ÖSSZEFÜGGÉSE A MULTI GAP 2011 ÉS 2012-BEN

100 TABL-BÓL BESZEDETTNEK ÍTÉLT ARÁNY	2011 ÉV (N=1133)					2012 ÉV (N=1106)				
	ÖSSZKOL.	LDL-C	HDL-C	TRIGLIC.	NON-HDL-C	ÖSSZKOL.	LDL-C	HDL-C	TRIGLIC.	NON-HDL-C
91-100%	4,87	2,69	1,26	1,84	3,61	4,55	2,57	1,31	1,75	3,24
81-90%	5,00	2,83	1,29	1,92	3,70	4,55	2,69	1,28	1,84	3,27
71-80%	5,14	3,03	1,31	1,95	3,84	4,87	2,88	1,30	1,97	3,57
61-70%	5,39	3,09	1,37	2,31	4,02	5,15	3,28	1,24	2,31	3,90
60% VAGY ALATTA	5,48	3,21	1,39	2,34	4,09	5,80	3,35	1,30	2,75	4,50

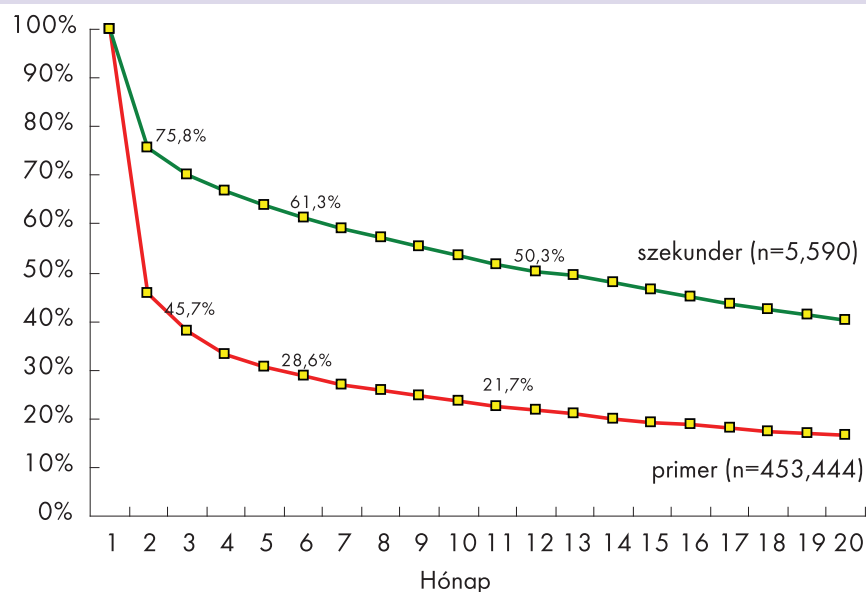
a perzisztencia, amely azt az időtartamot jelenti, ameddig a beteg az adott terápiát folytatja (23). A perzisztencia mérése az utóbbi években került előtérbe Magyarországon is, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisának felhasználásával történtek vizsgálatok (24). A statin-perzisztencia vizsgálatához is az OEP gyógyszerki-váltási adatait használtuk. Ebben azok a betegek vettek részt, akik 2007. január 1. és 2009. március 31. között első alkalommal váltottak ki statint. Az adatbázis lehetővé tette annak személy szerinti követését, hogy a beteg hogyan, milyen pontossággal váltotta ki a gyógyszereit. A gyógyszereszedést akkor tekintettük felfüggesztettnek, ha 60 napig nem történt gyógyszerkiváltás (25).

A 459 034 újonnan statint kapó összes betegből 54% szakította félbe a terápiát az első hónapban a 60 napos ki nem váltási periódust figyelembe véve, a második hónapban 38%-a maradt a statinkezelésen, ami 6 hónapnál 27, egy évnél 20%-ra csökkent (4. ábra). Ezen igen lehangoló adatok ismeretében próbáltunk az OEP adatok alapján olyan betegeket kiválasztani, akik ACS-en estek át, akik számára a lipidcsökkentő kezelés elengedhetetlen lenne. Az 5590 ilyen beteg esetében (a tényleges szám magasabb lehet, de ennynél volt adat az ACS-ről) egy hónapnál 76%, 6 hónapnál 61%, 12 hónapnál pedig 50% volt, ami lényegesen kedvezőbb, de korántsem büszkeségre okot adó eredmény.

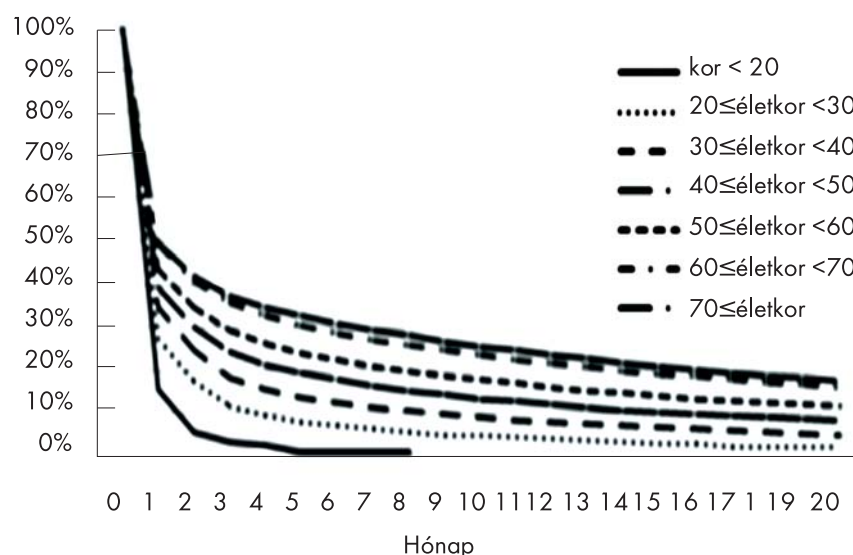
Az első hónapban észlelt igen nagy arányú csökkenés miatt kiszámoltuk 180 napos ki nem váltással is az egyéves perzisztenciát, amely 27%-nak bizonyult. Az ezetimib-perzisztencia alakulása is hasonló volt, minimálisan kedvezőbb eredménnyel. A 12 hónapos statin-perzisztencia 20%-os értékével szemben ezetimib és statin kombinálásakor az érték 26%, a statin+ezetimib egy tablettás szedésekor 28% volt. Utóbbi értékek azt támasztják alá, hogy az egy tablettás fix kombináció adásakor kedvezőbb beteg-egyettműködés várható. A különböző statinfajták esetében a perzisztencia teljes mértékben hasonló volt, nem találtunk szignifikáns különbséget.

A perzisztencia az életkorral növekedett (6. ábra). A 20 év alattiaknál 1% volt 6 hónapnál és 31% a 70 évesek

5. ÁBRA: A STATIN-PERZISZTENCIA PRIMER ÉS SZEKUNDER PREVENCIÓBAN



6. ÁBRA: STATIN-PERZISZTENCIA ÖSSZEFÜGGÉSE A BETEGEK ÉLETKORÁVAL (ÉV)



vagy afölötti életkorúak esetében, ami 30% különbséget jelent a legfiatalab-bak és a legidősebbek csoportja között ($p < 0,001$). A medián perzisztencia minden korcsoportban 1 hónap volt. Más vizsgálatokban bizonyos életkor felett (55-64 év) a perzisztencia csökkenését írták le (26).

Javítani kellene a betegek compliance-ét, napi gyógyszereszedési fegye-lmét, valamint perzisztenciáját, azaz hosszú távú „kitartását” (27, 28). Ennek kulcsa az orvos-beteg kapcso-lat, aminek ki kell terjednie a beteg motivációjának felkeltésére és felszí-nen tartására minden alkalommal, amikor a beteg találkozik az egészségsz-

űggel (orvossal, nővérrel, szakasszisz-tenssel), erősíteni kellene benne a megfelelő egyettműködés fontosságát (29, 30). Ebben szerepet kaphatna a gyógyszerész is.

EPILÓGUS

Az utóbbi két évtizedben 5 évvel nőtt hazánkban a születéskor várható élet-tartam, és ennek a növekedésnek több mint fele a szív-, és érrendszeri beteg-ségek halálozási mutatói javulásának köszönhető (2). Ez a javulás a re-vaszkularizációs beavatkozások gya-koriságának növekedése mellett a pre-venció elveinek szélesebb körű alkal-

mazásának is tulajdonítható, amelyekben az irányelveknek megfelelő lipidcsökkentés fontossága vitathatatlan (31, 32). Nem szabad szem elől téveszteni azt a tényt, hogy jelentős lipidcsökkentéssel (50%-nál nagyobb LDL-C-szint csökkentéssel) az atero-

szklerózis regresszióját, azaz kémiai revaszkularizációt érhetünk el. Természetesen nem bagatellizálhatjuk el a betegeknek jelentkező esetleges mellékhatásokat (21), de a megfelelő statin és szükség esetén kombinációs lipidcsökkentő kezelés ne maradjon el

a ráktól, májbetegségtől való félelem miatt. A beteget minden orvos-beteg találkozáskor meg kell nyernünk arra, hogy a saját érdekében, az ateroszklerózis megelőzésére vagy kezelésére szedje az előírás szerint a lipidcsökkentő gyógyszereit (is).

A cikk megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. támogatta. A cikk a szerzők véleményét tükrözi, amely eltérhet az MSD álláspontjától. Minden megemlítt termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

- World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: policies, strategies, and interventions. Published 2011. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.
- Józan P. Rendszerváltozás és epidemiológiai korszakváltás Magyarországon. *Orv Hetilap* 2012; 153: 662–677.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–2087.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
- Márk L, Katona A. A lipid célértékektől a JUPITER vizsgálatig. Az irányelvekben előírt lipidszintek elérésének jelentősége és a gyakorlat hiányosságai. *Orvosi Hetilap* 2009; 150: 2013–2019.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Egyre „célrátörőbb” lipid terápiás szokásaink – a magyar MULTI GAP 2010 eredményei. *Orvosi Hetilap* 2011; 152: 822–827.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Tükör által eredményesebben – a Magyar MULTI GAP 2011 eredményei. *Metabolizmus* 2012; 10: 2–7.
- Márk L, Paragh Gy, Karádi I, et al. An attempt to make lipid-lowering therapy more effective in Hungary. The results of MULTI GAP 2010 and the Plus Program. *Arch Med Sci* 2011; 7: 760–766.
- Márk L, Paragh Gy, Karádi I, et al. How can we further improve the LDL-cholesterol target level achievement rate based on the Hungarian MULTI GAP 2011 study results and considering the new European dyslipidaemia guidelines? *Arch Med Sci* 2012; 8: 608–613.
- Hermans MP, Cabezas MC, Strandberg T, et al. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 445–454.
- Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 221–230.
- Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2 Investigators. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009; 120: 28–34.
- Vervueren PL, Bongard V, Dalongeville J, et al. Relationship between chronic use of lipid-lowering drugs, type of acute coronary syndrome and 28-day mortality after a first event in patients from the French MONICA registries. *ESC Congress*, 2012. München
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–1922.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012; 367: 1792–1802.
- Márk L. Lipidcsökkentő kezelés és új keletű diabetes. *Metabolizmus* 2011; 9: 8–14.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
- Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1535–1545.
- Márk L, Dani Gy, Katona A. Statin intolerancia. Lipidcsökkentési lehetőségek a statinokon túl. *Metabolizmus* 2013; 11. közlés alatt
- Márk L, Vendrey R, Katona A. Milyen bizonyítékok támasztják alá az LDL-koleszterin-célérték elérés és a jobb beteg-együttműködés hasznosságát a klinikai végpontok csökkentésében? *Cardiol Hung* 2012; 42: 50–56.
- Nagy L. A gyógyszeresedési attitűd jelentősége a lipidszintcsökkentő kezelésben. Beteg-együttműködés: perzisztencia és compliance. *LAM* 2007; 17: 403–410.
- Jermendy Gy, Wittmann I, Nagy L, et al. Az orális antidiabetikum terápia perzisztenciája hazai cukorbeteg körében 2007–2009 között. *Metabolizmus* 2011; 9: 21–27.
- Kiss Z, Nagy L, Reiber I, et al. Persistence with statin therapy in Hungary. *Arch Med Sci* 2012; 9: 409–417.
- Chapman RH, Benner JS, Petrillo AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147–1152.
- Csóka I, Dankó D, Sós Gy, et al. Beteg-együttműködés sztatinterápiában. *Gyógyszerészet* 2012; 56 (5): 1–8.
- Molnár MP, Dankó D. A beteg-együttműködés a terápiás siker záloga. *Orvostovábbképző Szemle* 2010; 17 (4): 13–19.
- Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 291.
- McHorney CA, Spain CV. Frequency of and reasons for medication non-fulfillment and non-persistence among American adults with chronic disease in 2008. *Health Expect* 2011; 14: 307–320.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
- Az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásai. *Metabolizmus* 2012; 10 (Suppl A): 2–79.